

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Люд А.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Введение. Проблема рака желудка во всем мире продолжает оставаться в центре внимания медицинской науки и практики и является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем [1, 2, 3].

В Республике Беларусь протяжении продолжительного времени рак желудка занимал ведущее место в структуре онкологической патологии как у женщин, так и у мужчин. На 2007 г. рак желудка стоит на третьем месте в структуре онкологической заболеваемости и на втором месте в структуре онкологической смертности. В 2007 г. заболеваемость раком желудка в РБ составила 34,7 на 100 000 населения. При этом процент больных с распространенным опухолевым процессом равнялся 57,3 (III стадия – 20,7%, IV стадия – 36,3%). Запущенность опухолевого процесса обуславливает высокий уровень смертности больных. 5-летняя выживаемости при раке желудка в РБ составляет: у мужчин – 24% и у женщин – 27% (2001-2005 гг.), годовичная летальность – 51,9% [4, 5]. Пути улучшения отдаленных результатов лечения больных раком желудка, наряду с совершенствованием хирургического метода, являются диагностика заболевания на ранней стадии развития опухоли, а также разработка методов комбинированного и комплексного лечения, направленных на профилактику местных рецидивов рака и отдаленных метастазов.

Для выбора оптимального объема хирургического вмешательства, а также для выделения категории пациентов, нуждающихся в проведении адъювантной терапии, необходимо определение клинико-морфологических факторов прогноза. Выделение факторов прогноза позволяет определять лечебную тактику и проводить индивидуальное прогнозирование результатов лечения.

Основными факторами прогноза хирургического лечения больных раком желудка являются: местное распространение опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов, локализация опухоли и её макроскопический тип, стадия опухолевого процесса, его гистологическая структура и степень дифференцировки, наличие резидуальной опухоли, наличие отдаленных метастазов, радикальность вмешательства [6-13].

Интегральным показателем опухолевого процесса является стадия заболевания. Наилучшие успехи достигнуты при IA стадии рака желудка – более 5 лет после радикального хирургического лечения живут 99,2–99% больных. 5-летняя выживаемость значительно снижается при IIIA и IIIB стадиях заболевания: 21,6-18,2% и 10,5 -6,8% соответственно. При поражении опухолью слизистой оболочки желудка пятилетняя выживаемость составляет 85-95%; подслизистого слоя – 68-78%, при прорастании серозной оболочки – 10-39%. Один из наиболее важных прогностических факторов – наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком желудка. Так, при N0 пятилетняя выживаемость составляет 34-62%, а при N1-2 – 8-36%. 5-летняя выживаемость при наличии 1-3 метастатических лимфоузлов составляет 63%, 4-6 – 47% и более 6 – 29%. Важным и независимым фактором прогноза является локализация опухоли. 5-летняя выживаемость после хирургического лечения больных раком желудка при поражении дистального отдела составляет 24-50%, средней трети – 18,5-34,8%, проксимального отдела – 7,2-20%, в случаях тотального поражения желудка не превышает 15%. Прогностическим фактором является макроскопическая форма опухоли. Общая пятилетняя выживаемость больных раком желудка составляет 42,4–70,3% при экзофитной форме, 4,7–16,2% - при эндофитной и 14,2–29,7% - при смешанной форме роста опухоли.

Молекулярно-биологические маркеры, определяемые в различных злокачественных опухолях, оказывают существенное влияние на прогноз течения болезни и результаты химиотерапии. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. В настоящее время накопился большой объем информации об определенных хромосомных и генных мутациях, а также об экспрессии различных протеинов при возникновении и развитии новообразований. К их числу относятся гены и белки p53, Bcl 2, Bax, HER-2/neu, Ki-67, VEGF и др. В ряде случаев их структурно-функциональные изменения могут служить специфическими маркерами, имеющими диагностическое и/или прогностическое значение.

Целью работы явилось изучение экспрессии 11 молекулярно-биологических маркеров (Ki-67, P53, Bcl-2, Bax, HER-2/neu, TC, ТФ, VEGF, AGT, COX-2, Fas-L) при раке желудка; оценка возможности их индивидуального или комплексного использования для прогнозирования течения болезни и эффективности химиотерапии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 67 больных с гистологически верифицированным резектабельным раком желудка, которым на первом этапе лечения выполнена радикальная операция в объеме гастрэктомии

или радикальной (дистальная или проксимальная) субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D₁ и D₂. Для иммуногистохимического исследования использовались фиксированные в формалине и заключенные в парафин опухолевые блоки, полученные при рутинной патологоанатомической работе.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием программы «SPSS» (v 11.0 for Windows). Непараметрические данные в зависимости от количества наблюдений анализировали с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера. Выживаемость рассчитывалась методом Kaplan-Meier, различия оценивались long-rank тестом. Данные указывались со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. При анализе корреляции экспрессии молекулярно-биологических маркеров с клинико-морфологическими характеристиками опухоли обнаружены следующие особенности

При прогностически неблагоприятных гистологических типах рака желудка отмечена достоверно более низкая экспрессия тимидин фосфорилазы, тимидилат синтетазы и COX-2 в опухолевых и стромальных клетках, в этой группе достоверно реже встречались опухоли с высоким индексом Ki-67.

Анализ зависимости экспрессии молекулярных маркеров от локализации опухоли выявил, что ингибитор апоптоза Bcl-2 экспрессируется в 30% случаев при опухолях средней трети желудка ($p = 0,039$); при массивном поражении желудка наблюдается низкая экспрессия VEGF – в 25% случаев ($p = 0,029$); гиперэкспрессия ТФ в опухолевых клетках зафиксирована в 100% случаев при локализации опухоли в средней трети ($p = 0,041$).

Экзофитные опухоли достоверно чаще имели высокую пролиферативную активность, чем эндофитные. Кроме того, при экзофитном типе роста достоверно чаще определялась экспрессия тимидин фосфорилазы в опухолевых и стромальных клетках. Однако, экспрессия тимидин фосфорилазы в опухолевых клетках оказалась с высокой степенью достоверности ниже в группе диффузных опухолей в сравнении с опухолями кишечного и смешанного типа. Интестинальный тип роста характеризовался более высокой экспрессией Вах, при диффузном росте была снижена экспрессия тимидилат синтетазы.

Обнаружена корреляция экспрессии Fas-лиганда в клетках опухоли со стадией заболевания. Анализ зависимости экспрессии молекулярных маркеров от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах и степени дифференцировки опухоли не выявил статистически значимых различий. Однако, прямую зависимость со степенью митотической активности опухоли обнаружили экспрессия ТФ в опухолевых и стромальных клетках и Вах.

На общую выживаемость больных раком желудка статистически значимо влияла глубина опухолевой инвазии, стадия болезни по системе TNM, выполнение органосохраняющих операций. Анализ экспрессии молекулярно-биологических маркеров и прогноза течения болезни выявил следующие взаимосвязи. Установлено статистически значимое уменьшение общей выживаемости больных раком желудка в группах p53-позитивных ($p=0,013$), Вах-негативных ($p=0,0123$) и ТФ_{оп} стр-негативных ($p=0,019$ и $p=0,032$ для ТФ_{оп} и ТФ_{стр}, соответственно) опухолей

Выводы. Проведенное исследование прогностического значения экспрессии и взаимного влияния различных молекулярно-биологических

маркеров (в том числе ангиогенеза, апоптоза, пролиферации) на выживаемость больных, анализ наиболее информативных критериев прогноза течения заболевания и риска появления метастазов, позволит целенаправленно планировать адъювантное системное лечение больных раком желудка, экономно использовать дорогостоящие лекарственные средства. Результаты настоящего исследования будут способствовать внедрению в клиническую практику индивидуального подхода к диагностике и лечению данной категории пациентов, повышению эффективности проводимой химиотерапии.

Литература:

- 1 Аксель, Е.М. Статистика рака легкого, желудка и пищевода: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность / Е.М.Аксель, М.И.Давыдов, Т.И.Ушакова // Вестн РАМН - 2001 - №9 - С 61-65.
- 2 Базин, И. С. Рак желудка: значение проблемы и современные возможности лечения / И. С. Базин, А. М. Гарин // Росс. мед. журнал – 2002. – Т. 10, № 14 – С. 1-14.
3. Сельчук, В. Ю. Рак желудка / В. Ю. Сельчук, М. П. Никулин // Росс.мед. журнал. – 2003. – Т 11, № 26. – С. 14-21
- 4 Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси 1997-2006 / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко, под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого – Минск: БЕЛЦМТ, 2007 – 198 с.
5. Выживаемость онкологических больных в Республике Беларусь в 1991-2005 гг. / И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск: ВЭВЭР, 2008. – 352 с.
6. Жарков, В. В. Факторы прогноза при раке желудка / В. В. Жарков, И. В. Михайлов // Медицинские новости. – 2005. – № 9. – С. 17-21
7. Клименков, А. А. Основные направления в изучении проблемы операбельного рака желудка / А. А. Клименков, С. Н. Неред, Г. И. Губина // Вестн РАН. – 2001. – №9. – С. 71-74.
- 8 Gastric cancer: extent of lymph node dissection and requirements for a correct staging / Z. Cozzaglio [et al.] // Tumori. – 2004. – Vol. 90, N 5. – P. 467-472.
- 9 Факторы прогноза рака проксимального отдела желудка. Что определяет результаты хирургического лечения? / М. Д. Тер-Ованесов [и др.] // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 14-16 мая 2008 г. – С. 323-324.
10. Bando, E. Prognostic value of age and sex in early gastric cancer / E. Bando, N. Kojima, T. Kawamura // Br J. Surg. – 2004. – Vol. 91, N 9. – P. 1197-1201.
11. Prognosefaktoren beim Magencarcinon Ergebnisse einer uni-und multivariaten Analyse / K. Bottcher [et al.] // Chirurg. – 1992. – N 63 – P. 656-661
- 12 Результаты хирургического лечения рака дистального отдела желудка / А. М. Исмаилов [и др.] // Росс. онкол. журнал. – 2004. – № 1. – С. 44-47.
13. Bailey, C. Stomach cancer / C. Bailey // Clin Evid – 2002. – N 8 – P. 469-480
- 14 од: Издательство НГМА, 2003. – 443 с.